

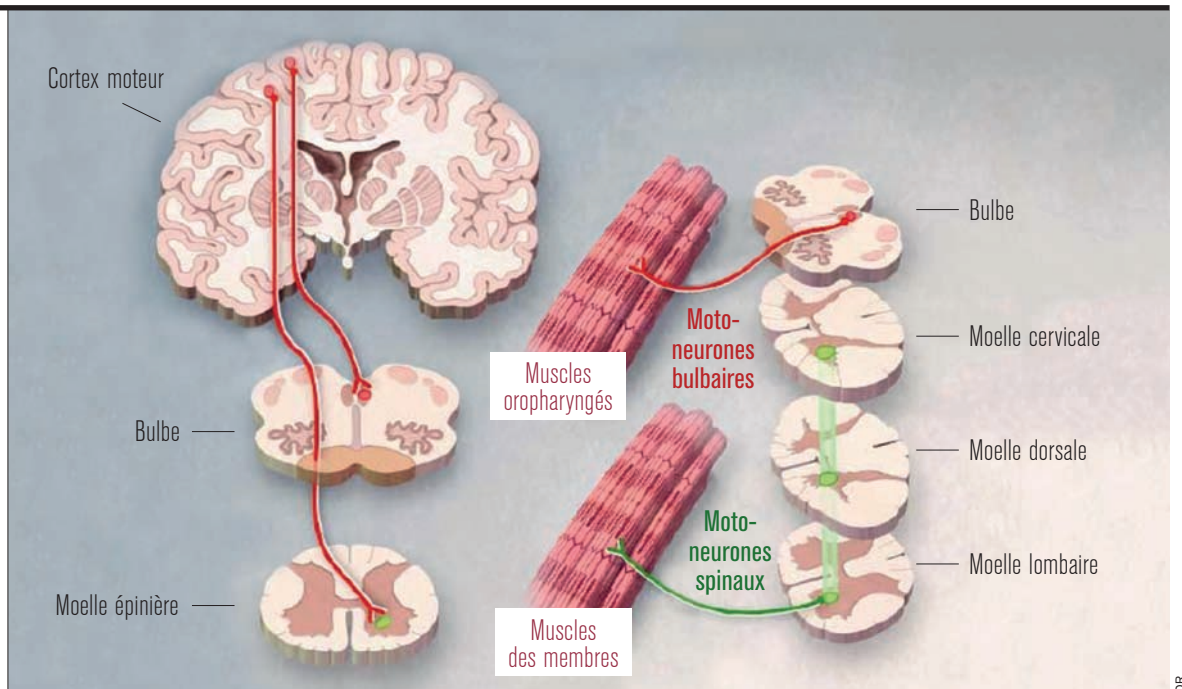
SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

**DOSSIER ÉLABORÉ
SELON LES CONSEILS
SCIENTIFIQUES
DU ^{PR} PHILIPPE
COURATIER**

Service de neurologie,
hôpital Dupuytren,
Limoges, France

philippe.couratier@unilim.fr

P. Couratier
déclare participer
à des essais cliniques
(Nogo A, Parexel)
pour l'entreprise
GSK et Cytokinetics,
et avoir été pris
en charge lors de
congrès par Pfizer.



La sclérose latérale amyotrophique est la plus fréquente des maladies du motoneurone chez l'adulte ; elle se caractérise par des paralysies extensives qui conduisent au décès par insuffisance respiratoire, en moyenne 3 ans après le début des symptômes. Le diagnostic repose sur la clinique et l'électroneuromyographie. Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de la dégénérescence des motoneurones dans le cortex cérébral, les noyaux moteurs bulbares et la corne antérieure de la moelle ne sont pas totalement élucidés. La prise en charge, multidisciplinaire depuis l'annonce du diagnostic jusqu'à la mise en place de soins palliatifs, est réalisée au mieux dans les 17 centres « SLA » en France. Seul le riluzole, molécule antiglutamatergique, a obtenu l'autorisation de mise sur le marché comme traitement causal. Le rôle du médecin traitant est primordial, faisant le lien entre le patient, le centre SLA et le réseau de soins ville-hôpital.

Philippe Couratier

Épidémiologie de la sclérose latérale amyotrophique Près de 6 000 cas en France, majoritairement sporadiques et sans facteurs de risque identifiés

PHILIPPE
COURATIER^{*,**},
PHILIPPE CORCIA^{***},
GÉRALDINE
LAUTRETTE^{*},
MARIE NICOL^{*,**},
PIERRE-MARIE
PREUX^{**},
BENOÎT MARIN^{**}

* Centre de ressources
et de compétences
SLA, Fédération
Litorals, CHU de
Limoges, Limoges,
France.

** Inserm, université
de Limoges, CHU de
Limoges, UMR 1094,
Institut d'épidémiologie
neurologique et
d'épidémiologie
tropicale, Limoges,
France.

*** Centre de
ressources et de
compétences SLA,
Fédération Litorals,
CHU Tours.

philippe.couratier
@unilim.fr

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative caractérisée par une dégénérescence du neurone moteur central (cortex cérébral) et périphérique (corne antérieure de la moelle épinière et noyaux moteurs du bulbe).

Il s'agit de la plus fréquente des maladies du motoneurone dont l'incidence est relativement homogène à la surface du globe (2/100 000 personnes-années), exception faite des agrégats décrits sur l'île de Guam, la péninsule de Kii au Japon et la Nouvelle-Guinée occidentale. Afin de promouvoir l'étude de l'épidémiologie de la maladie, des registres de population ont été progressivement constitués en Europe (Italie, République d'Irlande, Écosse, Angleterre, France) et aux États-Unis. Le caractère invariablement fatal de la maladie permet l'utilisation des taux de mortalité pour estimer les taux incidents. Cette approche est possible par le recueil des certificats de décès dans la population, la SLA disposant d'un code spécifique permettant son identification parmi les statistiques nationales.

Chaque jour, 4 nouveaux cas diagnostiqués

Incidence

L'incidence de la SLA apparaît relativement stable dans les populations caucasiennes d'Europe et d'Amérique du Nord où elle est comprise entre 1,5 et 2,5/100 000 personnes-années.^{1,2} Le consortium européen EURALS, sur la base des registres italiens, irlandais et anglais, a rapporté une incidence de 2,16 pour 100 000 personnes-années.³ En extrapolant les résultats du registre FraLim en Limousin sur la population française, l'incidence annuelle de la SLA en France est de 1 500 nouveaux cas, soit 4 cas diagnostiqués tous les jours.³ Les données publiées à partir des registres montrent que l'incidence augmente à partir de l'âge de 40 ans. Dans la majorité des études menées en population, un pic d'incidence est observé dans la tranche d'âge 65-75 ans à la fois pour les hommes et les femmes. Ce pic est décalé vers la tranche d'âge 75-85 ans dans le registre FraLim.³ Pour toutes les études menées en population, il existe une très légère prédominance masculine avec un sex-ratio compris entre 1/1 et 1,5/1, alors que des études antérieures rapportaient des

ratios supérieurs à 2/1. Les études épidémiologiques réalisées en Asie, en Afrique et en Amérique du Sud font habituellement état d'une incidence inférieure. Outre de possibles différences de susceptibilité liées aux origines ethniques, ou à des différences d'exposition à des facteurs exogènes, les méthodes épidémiologiques employées pourraient expliquer ces résultats.⁴

Prévalence

Conditionnée par l'incidence de la maladie et la durée de survie des patients, la prévalence de la SLA est globalement proche de 3 à 4 fois son incidence. Les données les plus récentes issues de registres estiment les taux de prévalence de la SLA compris entre 3,3 et 7,9 pour 100 000 personnes,⁵ ce qui représente une prévalence en France d'environ 6 000 cas.

Mortalité

De même que pour les données d'incidence, le taux de mortalité lié à la SLA semble plus faible en Amérique du Sud et en Asie où il est compris entre 0,3 et 1,0/100 000 personnes-années selon les études, alors qu'en Europe et en Amérique du Nord il est compris entre 1,5 et 2,5/100 000 personnes-années.⁵

Une durée de vie de 36 mois, mais difficile à prévoir

La durée moyenne de survie est proche de 36 mois à partir de la date des premiers symptômes avec d'importantes variations : 5 à 10 % des patients ont une durée d'évolution inférieure à 1 an après le diagnostic et sont considérés comme des déclineurs rapides, alors que 10 % des patients ont une durée de survie supérieure à 5 ans et sont considérés comme des déclineurs lents. Certains facteurs pronostiques de survie ont été identifiés : l'âge, le siège initial de l'atteinte, le délai diagnostique, la présence d'une insuffisance respiratoire restrictive et la dégradation de l'état nutritionnel.⁶

Âge

La plupart des études ont identifié l'âge des patients comme étant un facteur pronostique, avec une survie plus courte associée à un âge plus avancé.

SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

Site de début

Le début bulbaire de la maladie est associé avec un pronostic péjoratif par rapport à un début spinal.

Délai diagnostique

Un plus long délai entre la date des premiers symptômes et la date de diagnostic est associé avec un meilleur pronostic probablement parce qu'une présentation de la maladie d'emblée et rapidement grave induit un recours aux soins et un diagnostic plus précoce. Le délai diagnostique moyen reste encore élevé, proche de 9 mois. Il est essentiellement dépendant du délai mis à recourir à un avis spécialisé neurologique.

Statut respiratoire

La fonction respiratoire évaluée par la spirométrie est un facteur pronostique majeur de survie des patients. Le déclin respiratoire décrit comme un phénomène linéaire au cours de la SLA (-3 % de capacité vitale par mois) est également significativement associé à la survie. D'autres paramètres respiratoires comme la pression inspiratoire nasale lors d'un effort de reniflement maximum (*sniff nasal inspiratory pressure*), la pression inspiratoire maximale et la pression expiratoire maximale ont été identifiés comme associés à la survie des patients.

État nutritionnel

La présence d'une dénutrition est associée à un risque de décès multiplié par 4. Même en l'absence de dénutrition, une perte de poids supérieure à 5 % du poids usuel est considérée comme un facteur pronostique majeur de décès.

Bien que des scores pronostiques aient été établis pour des études de recherche clinique, il n'est pas possible pour le clinicien de prédire la durée de survie en début de maladie. Ce point mérite d'être explicité au patient et évitera au praticien de pronostiquer avec un risque d'erreur non négligeable la survie du patient. Seul un suivi multidisciplinaire trimestriel évaluant les paramètres fonctionnels moteurs, respiratoires et nutritionnels permet de statuer sur le pronostic.

Facteurs de risque : à l'exception du tabagisme, peu de pistes

À l'interrogatoire des patients, des antécédents familiaux de maladie du motoneurone ou de démence fronto-temporale sont retrouvés dans 5 à 10 % des cas. Ces cas sont dits familiaux. Une origine génétique peut être prouvée dans 75 % des formes familiales avec la mise en évidence d'une mutation sur quatre gènes principaux : *SOD1*, *FUS*, *TARDP* et *C9ORF72*. La recherche génétique doit être faite après la signature d'un consentement éclairé. La demande doit préciser le tableau clinique, le phénotype du patient et des apparentés atteints, et le mode de transmission sur la constitution d'un arbre généalogique.

De fait, 90 à 95 % des cas sont donc considérés comme des cas sporadiques, cela n'exclut pas l'implication d'un facteur génétique identifié. Ainsi, il a été montré en analysant systématiquement le statut *C9ORF72* que 4 % des patients français atteints de SLA avaient une mutation.⁷ Le caractère sporadique n'exclut pas non plus l'existence de facteurs de susceptibilité génétique. Des séquençages du génome sont en cours sur de grandes populations pour mettre en évidence ces facteurs. Une interaction entre des facteurs de susceptibilité génétique et un facteur environnemental pourrait expliquer le phénomène dégénératif.⁸ L'implication de facteurs exogènes est suspectée depuis des dizaines d'années et a conduit à de multiples études épidémiologiques.⁹ Les principaux facteurs étudiés concernaient le mode de vie (profession, niveau d'activité physique, rôle des traumatismes répétés, alimentation, intoxication tabagique) et l'exposition à des facteurs environnementaux (métaux lourds, solvants, insecticides, pesticides, champs magnétiques et électriques). Bien que certaines professions comme les agriculteurs et les militaires soient plus exposées au risque de SLA, il n'existe à ce jour aucune association entre un facteur de risque exogène et la survenue de SLA sporadique qui ait pu être démontrée de manière reproductible, à l'exception notable du tabagisme qui favoriserait la survenue de la maladie. Les discordances des résultats des études peuvent être liées à la nature des facteurs de risque investigués, aux échantillons de patients étudiés et aux biais méthodologiques des études. Les études analytiques sont représentées majoritairement par les études cas-témoins en raison de la faible incidence de la maladie et confèrent donc aux résultats un niveau de preuve scientifique modeste. La preuve la plus solide sur le plan scientifique de l'implication d'un facteur environnemental est fondée sur la diminution des taux de prévalence de la maladie dans l'île de Guam (archipel des îles Mariannes) de 50 à 100 fois supérieure aux taux relevés en Europe dans les années 1950 pour atteindre des taux comparables dans les années 2000. Un facteur neurotoxique, le β -N-méthylamino-L-alanine, agoniste glutamatergique contenu dans les graines de cycas, serait impliqué. Les modifications alimentaires et culturelles de la population chamorro de l'île de Guam pourraient expliquer cette diminution des taux de prévalence.

RECHERCHER DES ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX

La SLA est une pathologie neurodégénérative qui appartient au groupe des maladies rares, bien que son incidence ne soit pas négligeable avec 1 500 nouveaux cas par an en France. Chaque médecin traitant sera confronté au moins une fois dans sa vie professionnelle à la prise en charge d'un patient atteint de SLA. Malgré la prise en charge multidisciplinaire, cette maladie conserve un pronostic sévère et l'absence de facteur de risque clairement identifié potentiellement modifiable ne permet pas d'envisager une prévention primaire. La recherche d'antécédents familiaux est primordiale car elle permet à ce jour de faire un diagnostic causal dans 75 % des cas familiaux. >>>

P. Couratier déclare participer à des essais cliniques (Nogo A, Parexel) pour l'entreprise GSK et Cytokinetics, et avoir été pris en charge lors de congrès par Pfizer.

P. Corcia déclare avoir été pris en charge, à l'occasion de déplacement pour congrès, par CSL Behring, Teva et Biogenidec.

G. Lautrette, M. Nicol, P.-M. Preux et B. Marin déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

RÉSUMÉ ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

La sclérose latérale amyotrophique est la plus fréquente des maladies du motoneurone. Son incidence en France est de 2,5/100 000 personnes-années, soit 1 500 cas par an. Le pic d'incidence est compris entre 65 et 75 ans. Sa prévalence est de 8/100 000, soit 6 000 cas en France, avec un sex-ratio proche de 1. La durée moyenne de survie est proche de 36 mois après le début des premiers symptômes avec une importante variation selon les patients. Les principaux facteurs pronostiques sont l'âge de début, le siège initial de l'atteinte, le délai diagnostique, le statut respiratoire et l'état nutritionnel. Cinq à 10 % des cas sont familiaux, liés à une mutation des quatre principaux gènes *SOD1*, *FUS*, *TARDP* et *C9ORF72*. Dans les formes sporadiques, une interaction entre un facteur de susceptibilité génétique et un facteur environnemental est suspectée. Il n'existe à ce jour aucune association entre un facteur de risque exogène et la survenue d'une sclérose latérale amyotrophique sporadique qui ait pu être démontrée de manière reproductible, à l'exception notable du tabagisme qui favoriserait la survenue de la maladie.

SUMMARY EPIDEMIOLOGY OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is the most common motor neuron disease. The incidence of ALS in France is 2.5/100 000 persons-years of follow-up, or 1,500 cases per year. The peak incidence is between 65 and 75 years. The prevalence of ALS is 8/100 000, or 6 000 cases in France with a sex ratio close to 1. The average survival time is close to 36 months after the onset of symptoms, with a large variation between patients. The main prognostic factors are the age of onset, initial site of involvement, the time to diagnosis, respiratory status and nutritional status. 5 to 10% of cases are family related to a mutation of the four major genes *SOD1*, *FUS*, *TARDP* and *C9ORF72*. In sporadic forms an interaction between a genetic susceptibility factor and an environmental factor is suspected. There is to date no association between exogenous risk factor for sporadic ALS occurrence of which could be demonstrated reproducibly with the notable exception of smoking.

RÉFÉRENCES

1. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:385-90.
2. McGuire V, Longstreth WT Jr, Koepsell TD, Van Belle G. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in three counties in western Washington state. *Neurology* 1996;47:571-3.
3. Marin B, Hamidou B, Couratier P, et al. Population-based epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in an ageing Europe-the French register of ALS in Limousin (FRAlim register). *Eur J Neurol* 2014;21:1292-300.
4. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, et al. Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: new evidence and unsolved issues. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:6-11.
5. Couratier P, Corcia P, Lautrette G, Nicol M, Preux PM, Marin B. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a review of literature. *Rev Neurol* 2016;172:37-45.
6. Chiò A, Logroscino G, Hardiman O, Swingler R, Mitchell D, Beghi E, Traynor BG; Eurals Consortium. Prognostic factors in ALS: A critical review. *Amyotroph Lateral Scler* 2009;10:310-23.
7. Le Ber I. Frontotemporal lobar dementia and amyotrophic lateral sclerosis associated with c9orf72 expansion. *Rev Neurol* 2015;171:475-81.
8. Al-Chalabi A, Hardiman O. The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment and time. *Nat Rev Neurol* 2013;9:617-28.
9. Ingre C, Roos PM, Piehl F, Kamel F, Fang F. Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Epidemiol* 2015;7:181-93.

Manuel théorique de médecine générale

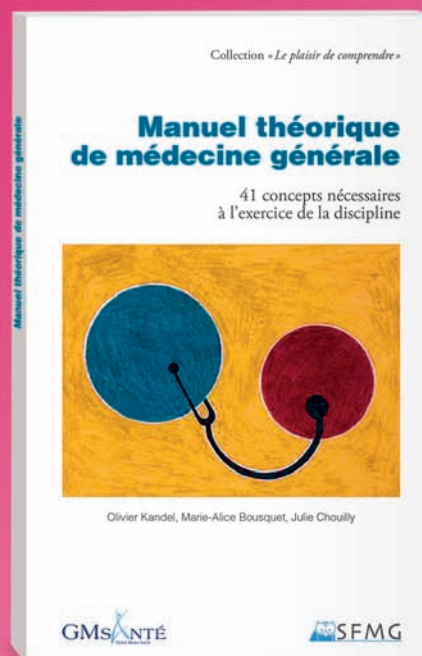
20€

Frais de port compris

(Offre valable jusqu'au 30/06/2016)

41 concepts nécessaires à l'exercice de la discipline dont :

- La soumission à l'autorité
- Patient, client, partenaire :
3 modes de relation médecin-malade
- L'offre du malade
- Le symptôme : mythes et réalités
- Décision médicale partagée
- L'inertie thérapeutique
- Remède médecin, effet médecin



Pour commander cet ouvrage, rendez-vous sur
larevuedupraticien.fr/livres